

**Statistische Untersuchungen
zur Klinik und Ätiologie der
akuten Myelose**

von
Wolf-Rüdiger Weise
aus
Görlitz

1971 № 146

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Statistische Untersuchungen zur Klinik und Ätiologie der akuten Myelose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Wolf-Rüdiger Weise
aus
Görlitz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Professor Dr. W. Schiefer
Referent: Professor: Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 17.2.1971

Inhaltsangabe

Einleitung	3
Hauptteil	
I. Methodik	3
II. Ergebnisse	
1) Alters- und Geschlechtsverteilung	4
2) Jahreszeitliche Verteilung des Erkrankungsbeginns	5
3) Krankheitsdauer	7
4) Jahresrhythmus der Sterblichkeit	8
5) Vergrößerung von Leber, Milz, Lymphknoten	8
6) Blutgruppen	9
7) Beruf	9
8) Vor- und Zweiterkrankungen	9
III. Diskussion	
1) Alters- und Geschlechtsverteilung	10
2) Jahreszeitliche Verteilung des Erkrankungsbeginns	11
3) Krankheitsdauer	12
4) Jahresrhythmus der Sterblichkeit	13
IV. Theorien zur Ätiologie der akuten Myelose	
1) Umwelt	13
2) Ionisierende Strahlen	14
3) Genetische Faktoren	15
4) Virustheorie	16
Zusammenfassung	17
Literaturverzeichnis	19

Statistische Untersuchungen zur Klinik und Ätiologie der akuten Myelose.

Die akute Myelose steht mit anderen Malignomen an der Spitze der kindlichen Todesursachen. Bei den Erwachsenen ist ihre Häufigkeit geringer, doch erlangt sie auch hier Bedeutung durch ihre absolut infauste Prognose. Obwohl das Krankheitsbild morphologisch scharf umrissen ist, fehlt bis heute eine gültige Erklärung für seine Ätiologie. Auch in klinischer Hinsicht sind noch nicht alle Fragen geklärt; so bestehen z.B. verschiedene Auffassungen über die Länge der Krankheitsdauer.

Die große, bisher nicht ausgewertete Zahl der Fälle von akuter Myelose der medizinischen Universitätsklinik Erlangen gab uns die Gelegenheit, mit statistischen Methoden zu den derzeit diskutierten Themen der Genese hinsichtlich Umwelt, genetischem Bereich, ionisierenden Strahlen und Virusinfekt und zu einigen Fragen des klinischen Verlaufes und der Prognose beizutragen.

M e t h o d i k

Im Krankenarchiv der medizinischen Universitätsklinik Erlangen fanden wir 276 Fälle von akuter Myelose aus den Jahren von 1930 bis 1969. Die Diagnose wurde in der Regel durch zytologische Untersuchungen von Blutbild und Knochenmark gestellt und durch den Krankheitsverlauf gesichert. Eine zytochemische Klassifizierung der gefundenen akuten Leukosen konnten wir nicht berücksichtigen, da zytochemische Methoden erst in jüngerer Zeit in den Routinebetrieb der Klinik Eingang gefunden haben, und die meisten Fälle daher nicht näher differenziert werden konnten. Nach den bisherigen Erfahrungen können wir aber sicher sein, daß wir nur wenige Fälle einer akuten lymphoblastischen Leukämie in unserem Krankengut haben, da diese vorwiegend im Kindesalter gefunden werden, während wir überwiegend erwachsene Patienten behandelten. Das Alter unserer Patienten lag zwischen 10 und 81 Jahren. Für die klinischen Ergebnisse bei Erwachsenen ist zudem die Differenzierung nicht von ausschlaggebender Bedeutung, weil sich die einzelnen Formen in ihren klinischen Manifestationen und ihrem Verlauf nur sehr wenig unterscheiden. (M Ü L - L E R, 1) Auch die Therapie wurde wegen ihrer Uneinheitlichkeit nicht berücksichtigt. Eine sichere, lebensverlängernde

Wirkung konnte erst in den letzten Jahren durch moderne Kombinationsschemata wie ViDaP, BJKE, MEPO u.ä. erreicht werden durch Erhöhung der Remissionsquoten. Dabei sind die Erfolge im Kindesalter nach wie vor erheblich größer.

Unsere Untersuchungen sollten Aufschluß geben über die Alters- und Geschlechtsverteilung, die jahreszeitliche Verteilung der Erstmanifestation, die Krankheitsdauer, unabhängig von der Art der Behandlung und unabhängig von etwaig eingetretenen Remissionen, über den Jahresrhythmus der Sterblichkeit, das Vorliegen von Leber-, Milz- oder Lymphknoten-schwellungen, die Häufigkeit der einzelnen Blutgruppen, berufliche Einflüsse, Vorerkrankungen und schließlich über Zweitumoren.

Remissionen wurden nicht berücksichtigt, da diese

- a) selten und kurz waren
- b) meist nicht den heutigen Definitionen entsprachen
z.B. nach Leukemia chemotherapy cooperative study group A (2):

< 10% Blasten im Knochenmark

< 20% Lymphozyten

Normal erscheinende Erythro-, Granulo- und Thrombopoese

> 11g% Hb im peripheren Blut, länger als 1 Monat

> 1500 Leukozyten pro mm

> 100000 Thrombozyten pro mm

keine Blasten im Differenzialblutbild.

Die statistische Sicherung unserer Ergebnisse erfolgte mit dem χ^2 -Test, der am häufigsten zur Prüfung der Abhängigkeit bei diskreten Zufallsvariablen benutzt wird, wobei mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% gerechnet wurde.

(p 0,05) (3)

E r g e b n i s s e

1) Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 276 Erkrankten im Alter von 10 bis 81 Jahren waren 149 (59%) Männer und 127 (41%) Frauen. Es ergab sich eine Häufung zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr sowie ein absoluter Gipfel zwischen dem 50. und 59. Lebensjahr. Das Zahlenverhältnis von Männern und Frauen blieb ab dem 20. Lebensjahr konstant (Abb. 1). Unterhalb des 20. Lebensjahres sind unsere Zahlen nicht repräsentativ, da Kinder bis 14 Jahre in der Regel in eine Kinderklinik eingewiesen werden und nur in Ausnahmefällen in unserem Krankengut erscheinen.

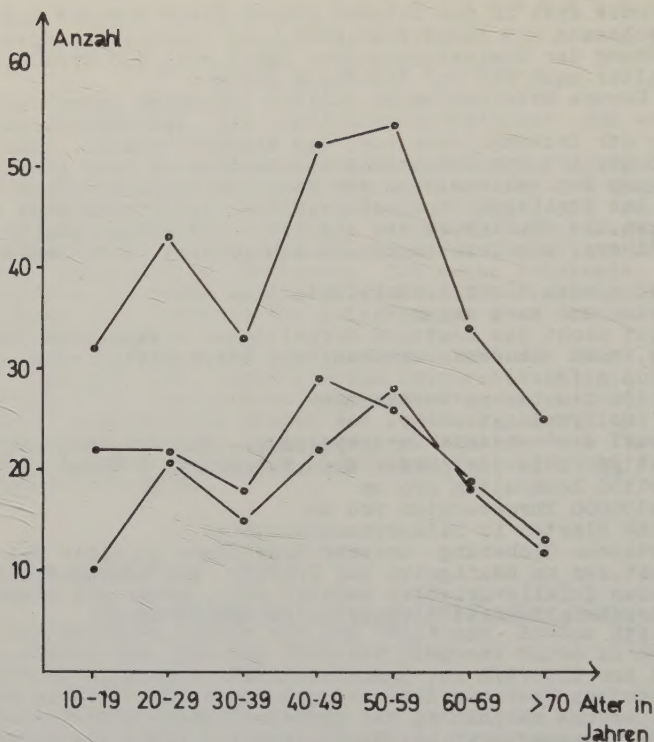


Abb. 1
 Alters- und Geschlechtsverteilung bei 276 Patienten
 mit akuter Myelose.

2) Jahreszeitliche Verteilung des Erkrankungsbeginns

Zur Bestimmung der jahreszeitlichen Verteilung des Erkrankungsbeginns wählten wir nur solche Krankheitsverläufe aus, deren Beginn sich eindeutig auf einen Monat festlegen ließ. Die Festlegung der Erstmanifestation auf einen Monat genau war dann einfach, wenn die Krankheit einen stürmischen Verlauf nahm, schwieriger bei schleichendem Beginn. Deswegen

mußten 54 Fälle außer Acht gelassen werden. Bei 222 Patienten ließ sich der Monat des Krankheitsbeginns genau bestimmen an Hand von Symptomen wie Leistungsminderung, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, subfebrile Temperaturen, "grippaler Infekt", Schwindel oder Blutungen aus Nase, Zahnfleisch u.ä., die bis zur Diagnosestellung bestehen blieben oder sich verstärkten. Der Fehler, der sich daraus ergibt, daß verschiedene Patienten Erstsymptome nicht bemerken oder ignorieren, dürfte sich gleichmäßig über das Jahr verteilen und daher statistisch nicht ins Gewicht fallen.

Die jahreszeitliche Verteilung des Erkrankungsbeginns zeigte eine signifikante Häufung im Dezember und Januar, daran anschließend eine gleichmäßige Verminderung bis Mai-Juni-Juli, eine zweite signifikante Häufung im August, signifikant selteneren Beginn im September und November mit einem kleinen Gipfel im Oktober, dazwischen und anschließend wieder einen Anstieg zum Häufigkeitsgipfel im Winter.

Die jahreszeitliche Verteilung folgte also einem zweiphasigem Rhythmus mit Häufigkeitsgipfeln im Winter und Sommer und selteneren Beginn im Frühjahr und Herbst, abgesehen von der nicht signifikanten kleinen Spitze im Oktober. (Abb.2)

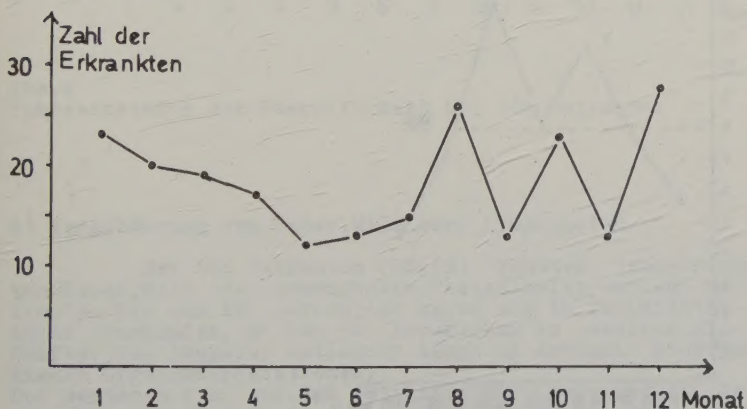


Abb.2
Jahreszeitliche Verteilung des Erkrankungsbeginns bei 222 Fällen.

3) Krankheitsdauer

Die Krankheitsdauer wurde definiert als die Zeit vom Auftreten der Erstsymptome bis zum tödlichen Ausgang. War es schwierig, den genauen Krankheitsbeginn festzustellen, so traten erneut Schwierigkeiten auf, bei allen Patienten den tödlichen Ausgang zu eruieren, da eine Zahl der Patienten nach der Entlassung aus der Klinik nicht weiter beobachtet werden konnte. Möglicherweise anhaltende Remissionen bei entlassenen Patienten waren aus dem gleichen Grund nicht zu erfassen.

Insgesamt standen uns deshalb bei Prüfung dieser Frage nur 188 Krankheitsverläufe zur Verfügung. Es ergab sich eine mittlere Krankheitsdauer von 8,0 Monaten, wobei der kürzeste Verlauf 2 Wochen, der längste 4 Jahre betrug. Die Patienten im Alter von 10 bis 19 Jahren mit einem durchschnittlichen Krankheitsverlauf von 5,5 Monaten und die über 70-jährigen mit einem solchen von 4,6 Monaten hatten eine signifikant schlechtere Prognose als die Patienten zwischen 30 und 59 Jahren. (Abb.3)

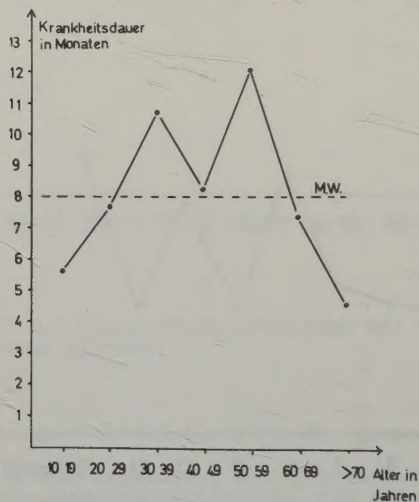


Abb.3

Krankheitsdauer von 188 Patienten. Jugend und Alter mit signifikant schlechterer Prognose.

4) Jahresrhythmus der Sterblichkeit

Bei 164 Patienten registrierten wir den Zeitpunkt des Exitus letalis, um einen Hinweis auf einen jahreszeitlichen Rhythmus der Sterblichkeit zu erhalten.

Es zeigten sich nur ganz geringe Abweichungen vom errechneten Mittelwert von 13,7 pro Monat (einmal + 6,3), so daß eine jahreszeitliche Häufung ausgeschlossen werden konnte. (Abb.4)

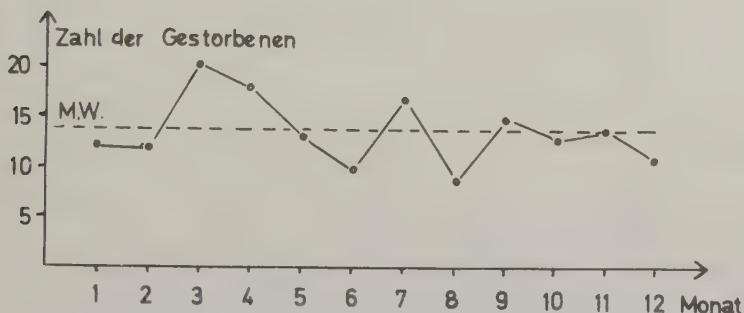


Abb.4

Jahresrhythmus der Sterblichkeit bei 164 Patienten

5) Vergrößerung von Leber, Milz oder Lymphknoten

Bei 165 Patienten (56,6%) konnten Vergrößerungen von Leber, Milz oder Lymphknoten festgestellt werden. Bei Patienten bis zum 49. Lebensjahr waren sie in Zweidrittel der Fälle vorhanden, ab dem 50. Lebensjahr in weniger als der Hälfte. Bei jüngeren Patienten kommt es demnach häufiger zu diesen Organmanifestationen.

Des weiteren fiel auf, daß Patienten mit Lymphknoten-, Leber- oder Milzvergrößerungen eine signifikant bessere Prognose hatten mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 9,55 Monaten als Patienten ohne diese Vergrößerungen mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 6,1 Monaten.

6) Blutgruppen

Durch die gehäufte Kombination von Magenulzera mit der Blutgruppe A angeregt, prüften wir, ob auch bei der akuten Leukose irgendeine Blutgruppe gehäuft auftritt; 220 Fälle konnten wir auswerten.

Wir fanden folgende Verteilung:

A	: 40%
B	: 10,5%
AB	: 5,5%
O	: 44%

Dieses Ergebnis entspricht der Häufigkeitsverteilung der Bevölkerung Mitteleuropas (4) und zeigt damit keinen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Blutgruppe und dem Auftreten der akuten Myelose.

7) Beruf

Wir prüften die Frage, ob gewisse Berufe beim Auftreten einer akuten Leukose häufiger vorkommen als der statistischen Wahrscheinlichkeit entsprechen würde. Es fand sich eine sehr große Zahl von Einzelberufen. Berufsschwerpunkte konnten nicht ermittelt werden. Bei den Frauen waren erwartungsgemäß Hausfrauen in überwiegender Zahl vertreten. Bemerkenswert war der Fall eines Chemiemeisters, der eine jahrelange Benzol - Exposition hatte, und bei dem sich eine akute Leukose über ein aplastisches Vorstadium entwickelt hatte.

8) Vor- und Zweiterkrankungen

Die Vollständigkeit der anamnestischen Angaben ist stark vom Erinnerungsvermögen der Patienten abhängig. Das offenbarte sich besonders bei der Frage nach v i r a l e n I n f e k t e n (Kinderkrankheiten, häufig Grippe, Angina, Rhinitis, Pharyngitis). Nur 35,5% der 276 Patienten machten diesbezügliche positive Angaben, doch war die Bantwortung besonders bei Männern charakteristisch: im Alter von 10 bis 19 Jahren wurden in 77% positive Angaben gemacht. Diese nahmen mit steigendem Alter ab und betrugen bei Patienten im Alter von 60 Jahren und mehr nur noch 12%, wohingegen sicher angenommen werden darf, daß durch Summation im Lauf des Lebens die Häufigkeit aller Erkrankungen, so auch der viralen Infekte, zunimmt. Vollständigere Angaben können bei schwereren Erkrankungen erwartet werden, da sich die Patienten besser daran

erinnern. 13 Patienten (4,7%) gaben bei den anamnestischen Erhebungen eine H e p a t i t i s an. Diese Häufigkeit übersteigt bei weitem den erwarteten Durchschnittswert der Hepatitisserkrankungen. Auch bei allergischen Erkrankungen kann ihrer hartnäckigen Wiederkehr eine vollständigere Angabe erwartet werden. Wenn darum nur 1 Fall von Asthma bronchiale, kein Fall von Heufieber oder anderen allergischen Diathesen berichtet wurde, so scheint bei Patienten mit akuter Myelose früher keine Neigung zur A l l e r g i e bestanden zu haben. Im Gegensatz hierzu fanden wir jedoch 17 mal (6,15%) das Vorkommen eines a k u t e n r h e u m a t i s c h e n F i e b e r s, der Antigen-Antikörperreaktionen auf einen Infekt mit β - hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A. Bei der Übernahme dieser Diagnose übten wir Zurückhaltung, denn es traten Gelenkbeschwerden auch als Frühsymptome der Leukosen auf. Es wurden darum nur solche Angaben übernommen, bei denen eine klare, zeitliche Trennung zwischen Gelenkbeschwerden und dem Beginn der akuten Myelose bestand. Die weitere Möglichkeit der Verwechslung, wenn nämlich die Gelenkbeschwerden ein einziges Frühsymptom sind und vor Ausbruch der Erkrankung wieder verschwinden, dürfte fast ausschließlich für chronische Verlaufsformen Bedeutung haben, nicht jedoch für unsere Fälle.

Bei allen Leukosen prüften wir, ob vor Beginn der Erkrankung oder während des Krankheitsverlaufes Zweitumoren auftraten. In keinem unserer Fälle fand sich ein Anhalt für das Auftreten eines benignen oder malignen Zweitumors. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß der rasche Verlauf von durchschnittlich 8 Monaten der Entwicklung eines Malignoms möglicherweise nicht genügend Zeit gelassen hat.

D i s k u s s i o n

1) Alters- und Geschlechtsverteilung

Wir fanden zwei Häufigkeitsgipfel, einen zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr und einen zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr. Der erste Gipfel bedarf einer Ergänzung, denn in unserem Krankengut, das Altersstufen von 10 bis 81 Jahren umfaßte, fehlten die Kinder weitgehend. Andere Autoren (6,7,8,9,10,11,12,13,14,15 und 41) berichteten übereinstimmend von einem absolutem Gipfel zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr, einem Abfall bis zum 30. Lebensjahr und einem erneuten Anstieg nach dem 40. Lebensjahr entsprechend unseren Zahlen. Wir haben folglich durch das Fehlen der Kinder vom ersten Gipfel nur den Ausläufer erfaßt. Mit den angeführten Arbeiten übereinstimmend fanden wir ein

Minimum an Erkrankungen zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Das Verhältnis von Männern und Frauen blieb ab dem 20. Lebensjahr gleich; unser Ergebnis mit 59% zu 41% entspricht den Angaben in der Literatur.

Die Morbiditätsrate nimmt vom 40. Lebensjahr an ständig zu bis ins höchste Alter, wenn man zum Vergleich die Altersverteilung der Gesamtbevölkerung zu Grunde legt (13). Dieses Verhalten entspricht dem einer neoplastischen Erkrankung. In diesen ätiologischen Rahmen läßt sich jedoch der Häufigkeitsgipfel in der Kindheit nicht einfügen. Hier tritt die akute Myelose nach dem ersten Lebensjahr auf, steigt in ihrer Häufigkeit bis zum 4. Lebensjahr sehr stark an und fällt danach bis zum 20. Lebensjahr wieder ab. Diese Häufigkeitsverteilung ähnelt außerordentlich dem Auftreten der Kinderkrankheiten, also infektiösen Erkrankungen.

2) Jahreszeitliche Verteilung des Erkrankungsbeginns

Zur Bestimmung der jahreszeitlichen Verteilung des Erkrankungsbeginns wählten wir nur solche Krankheitsverläufe aus, deren Beginn sich eindeutig auf einen bestimmten Monat festlegen ließ. Bei 222 Patienten waren die Symptome der Erstmanifestation wie Leistungsminderung, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, subfebrile Temperaturen, Schwindel, "grippaler Infekt" oder Blutung aus Zahnfleisch oder Nase auf einen Monat festzulegen, während 54 Fälle mit schleichendem Beginn außer Acht gelassen werden mußten.

Die Fehler, die sich daraus ergeben, daß verschiedene Patienten Erstsymptome nicht bemerken oder ignorieren, dürften sich gleichmäßig über das Jahr verteilen und daher statistisch nicht ins Gewicht fallen.

Die jahreszeitliche Verteilung des Erkrankungsbeginns zeigte eine signifikante Häufung im Dezember - Januar, daran anschließend eine gleichmäßige Abnahme bis zu einem Minimum im Mai-Juni-Juli, eine zweite signifikante Häufung im August, signifikant selteneren Beginn im September und November mit einem kleinen, nicht signifikanten Gipfel dazwischen und anschließend wieder einen Anstieg zum Häufigkeitsgipfel im Winter.

Die Zweigipfligkeit dieses Verlaufes ist ausgeprägt. Ein ähnliches Ergebnis veröffentlichte L E E (5) an Hand einer Untersuchung von 4219 Fällen in England. Er fand zwei Häufigkeitsgipfel im Jahresablauf: im Dezember und Juni, gefolgt von Monaten signifikant geringerer Erkrankungsrate. F L E I S C H H A C K E R (9) berichtete über 115 Fälle, von denen 69% im Frühjahr oder Herbst die Klinik aufsuchten, 31% im Sommer oder Winter. Auch darin drückt sich eine Zweigipfligkeit der Erstmanifestation aus.

Im Gegensatz hierzu veröffentlichten L A M B I N und G É R A R D (16) sowie E N G E L B R E T H (8) Kurven, die in den Wintermonaten eine hohe, in den Sommermonaten eine niedrige Erkrankungsrate zeigten. Diese Ergebnisse stützten sich jedoch nur auf 54 bzw. 95 Fälle, halten einer Signifikanzprüfung nicht stand und sind deswegen nur von einer geringer Aussagekraft.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang eine gleichartige Untersuchung an 473 Fällen von Lymphogranulomatose von H A R T W I C H et al. (17), die bei dieser Erkrankung wie L A M B I N und E N G E L B R E T H einen gehäuften Beginn im Winter und einen selteneren im Sommer fanden.

Über den gehäuften Beginn der akuten Leukosen in den Wintermonaten besteht in den angeführten Arbeiten eine einmütige Auffassung. Auf Grund unseres umfangreichen Materials und der Bestätigung durch L E E (5) neigen wir zu der Annahme, daß auch im Sommer eine Häufung des Beginns zu finden ist, während im Frühjahr und Herbst die Erkrankung seltener beginnt.

Ziehen wir eine Resistenzminderung durch die Übergangszeiten Frühjahr und Herbst in Betracht, so gibt das Auftreten erster Symptome im Winter und Sommer einen Hinweis auf exogene Faktoren, die für die Ätiologie der akuten Leukose Bedeutung haben könnten. Es ist auch bekannt, daß gerade Viruserkrankungen im Frühjahr und Herbst besonders häufig auftreten.

3) Krankheitsdauer

Zur Berechnung der mittleren Krankheitsdauer konnten wir 188 Krankheitsverläufe von Patienten herausziehen, die in der Klinik oder nach ihrer Entlassung zu Hause verstorben waren. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 8,0 Monate, wobei der kürzeste Verlauf 2 Wochen, der längste 4 Jahre dauerte.

Die uneinheitliche Therapie der letzten 40 Jahre und die meist nicht vorhandene Aufgliederung der Erkrankung in ihre Untergruppen ließen eine weitere Differenzierung nicht zu, doch unterscheiden sich lymphatische von myeloischen Verlaufsformen in ihrer Prognose bei Erwachsenen wenig (1). Von P A U L Y N (15) und M Ü L L E R (1) werden kürzere Durchschnittswerte angegeben (5,8 Monate, 6,5 Monate). Unsere Werte stimmen mit denen von B E G E M A N N (19), W I N T R O B E (20) und H A R D I S T Y (18) überein.

Erstaunlich ist jedoch die Tatsache, daß die beste Prognose bei Patienten mittleren Alters gefunden wurde, während bekannt ist, daß die lymphoblastische Leukämie der Kinder und Jugendlichen eine Krankheitsdauer bis zu 2 Jahren und mehr hat (21). Unsere Patienten von 10 bis 19 Jahren hatten

mit durchschnittlich 5,5 Monaten eine signifikant schlechtere Prognose.

Neben dem Alter sind nach unseren Ergebnissen auch Vergrößerungen von Leber, Milz oder Lymphknoten für die Prognose von Bedeutung. Wir konnten für Patienten mit einer derartigen Vergrößerung, die bei 56,5% auftrat, eine signifikant bessere Prognose feststellen mit 9,55 Monaten gegen 6,1 Monate Krankheitsdauer. GROSS (12) und PAULYN (15) berichteten über eine ähnliche Häufigkeit, doch stellte Gross keinen Zusammenhang zwischen einer Leber-, Milz- oder Lymphknotenvergrößerung und der Krankheitsdauer fest. BOGGS (22) berichtete im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, daß die Prognose bei dieser Organmanifestation schlechter sei.

4) Jahresrhythmus der Sterblichkeit

In einer ausführlichen Arbeit hat OEHMISCH (23) den Jahresrhythmus der Sterblichkeit für viele Krankheiten aufgezeichnet und dabei eine strenge Abhängigkeit von Durchschnittstemperatur und Sterblichkeit zeigen können: mit Verschiebung um einen Monat laufen mathematisch umgeformte Kurven von Temperatur und Sterblichkeit parallel in dem Sinn, daß einen Monat nach den tiefsten Durchschnittstemperaturen (Januar) die Sterblichkeit am höchsten ist.

KOLLER (10) konnte belegen, daß die Sterblichkeit an neoplastischen Erkrankungen diesem Jahresrhythmus nicht folgt, sondern durch alle Monate in gleicher Höhe besteht.

Wir registrierten den Jahresrhythmus der Sterblichkeit bei 164 akuten Myelosen. Es zeigten sich nur geringfügige Abweichungen vom errechneten Mittelwert von 13,7 pro Monat. Die Sterblichkeit verhält sich demnach wie die von KOLLER (10) angegebene Sterblichkeit anderer neoplastischer Erkrankungen.

Theorien zur Ätiologie der Myelosen

1) Umweltfaktoren

Zahlreiche Untersuchungen zur Frage, ob die Höhe des Lebensstandards oder das Wohnen in der Stadt einen Einfluß auf die Häufigkeit der Myelose hat, konnten keine Klärung bringen (21). Aus den widersprüchlichen Berichten läßt sich

mit einiger Vorsicht jedoch schließen, daß diese Faktoren keinen großen Einfluß haben, wenn sie überhaupt vorhanden sind.

Die jahreszeitliche Abhängigkeit im Beginn der Erkrankung ist für unser untersuchtes Krankengut statistisch gesichert und wird durch die umfangreiche Untersuchung von L E E (5) bestätigt. Der gehäufte Beginn der akuten Myelose im Winter und Sommer legt sehr nahe, exogene Faktoren für die Auslösung der Erkrankung mitverantwortlich zu machen. Ebenso wahrscheinlich tragen sie auch zu den Häufungen von Virusinfekten im Frühjahr und Herbst bei.

Unmittelbare Einflüsse durch Allergie, chronisch bakterielle Infekte, Virusinfekte, Traumen, Frakturen und chemische Substanzen sind immer wieder untersucht worden. In einer ausführlichen Arbeit hat A B B A T T (24) eine Gruppe von 679 Männern der amerikanischen Streitkräfte mit zwei zahlenmäßig noch stärkeren Kontrollgruppen verglichen und keine Unterschiede bezüglich Frakturen, Verletzungen, Antibiotika- oder Sulfonamidgabe und chronischen Entzündungen feststellen können (auch 19,26).

Das häufige Auftreten einer Hepatitis (13 Patienten = 4,7%) in unserem Krankengut verdient Beachtung. Möglicherweise verringert diese schwere Erkrankung die Abwehrkraft und trägt dazu bei, daß sich eine akute Myelose entwickeln kann, möglicherweise ist sie auch Ausdruck einer Bereitschaft für virale Infekte. Bei der Interpretation ist aber Zurückhaltung geboten, solange sich nicht tieferreichende Hinweise ermitteln lassen.

Ebenfalls problematisch ist die Frage, wie das häufige Auftreten von akutem rheumatischem Fieber (17 Patienten = 6,15%) den ätiologischen Faktoren zuzuordnen ist. Auch A B B A T T (24), der eine signifikante Häufung akuter rheumatischer Erkrankung bei akuter Myelose feststellte, konnte keine Erklärung für ihre Beziehung geben. Vielleicht weist es auf eine bestehende hyperergische Reaktionsneigung hin, die das Entstehen einer akuten Myelose begünstigt.

Weitgehend gesichert ist dagegen der Zusammenhang zwischen Benzol - Exposition und Leukämientstehung (15, 25, 27). In unserem Krankengut befand sich der Fall eines Chemiearbeiters, der nach jahrelanger Benzol - Exposition eine akute Leukose über ein aplastisches Vorstadium entwickelt hatte.

2) Jonisierende Strahlen

Gehäuftes Auftreten von Myelosen wurde bei therapeutischer Bestrahlung bei M. Bechterew (28,29) bei Thymushyperplasie (30) und Applikation von Rhotrast beschrieben.

Wiederholt ist beobachtet worden, daß Röntgenologen 8 bis 10 mal häufiger an Leukämie erkranken als dem Durchschnitt entspricht (19,29).

Durch die Nachuntersuchungen nach den Atombombenabwürfen über Hiroshima und Nagasaki wurden diese Ergebnisse bestätigt. 18 bis 24 Monate nach den Explosionen begann die Leukämierate in beiden Städten zu steigen, erreichte nach 6 bis 8 Jahren ein Maximum und war nach 13 Jahren immer noch erhöht gegenüber Kontrollgruppen (31). Gleichzeitig konnte festgestellt werden, daß die Leukämierate eine Beziehung zur Dosishöhe aufwies: es wurde eine Abnahme der Leukämieinzidenz mit steigender Entfernung von den Explosionszentren beobachtet (31,32).

Die Frage, ob diagnostische Röntgenuntersuchungen eine Erhöhung der Leukämierate bewirken, ist nicht geklärt.

S T E W A R D (34) berichtet von einer Verdopplung kindlicher Malignome nach diagnostischer Bestrahlung des Feten, M A C M A H O N (39) von einer Steigerung um 40%. Diese Beobachtungen sind nach M I L L E R (29) jedoch statistisch nicht signifikant und im Tierexperiment nicht zu festigen. M I L L E R (29) und G U N Z (26) kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß höchstens 1% aller Leukämiefälle durch diagnostische Bestrahlung ausgelöst sein könnten.

3) Genetische Faktoren

Akute Leukämien in familiärer Häufung wurden vereinzelt mitgeteilt, so z.B. von A N D E R S O N (35): In einer Familie mit 8 Kindern starben 5 in jungen Jahren an einer Leukämie. Bei 135 Verwandten wurde jedoch keine weitere Blutkrankheit gefunden und nur ein maligner Tumor. In unserem Krankengut trat kein Fall einer familiären Häufung auf.

Mit statistischen Methoden konnten L A W (36) und G U N Z (26) zeigen, daß familiäre Häufung eher zufallsbedingt und nicht statistisch signifikant gehäuft vorkommen. Einen eindeutigen Hinweis auf genetische Faktoren liefert hingegen die häufige Kombination von Mongolismus (Trisomie 21) und akuter Myelose. Nach K R I V I T und G O O D (37) tritt bei Mongolismus 3 bis 15 mal häufiger eine Myelose auf, nach M I L L E R (29) sogar 40 bis 50 mal häufiger. Letzterer stellte in diesem Zusammenhang heraus, daß bei Erstgebärenden über 40 Jahre Mongolismus und Leukämie der Kinder als auch Aborte mehr als doppelt so häufig seien wie bei Erstgebärenden unter 20 Jahre. Dieses vermehrte Auftreten von Mongolismus, Leukämie und Aborten weist auf eine genetische Alteration hin.

Systematische Chromosomenuntersuchungen bei akuter Myelose zeigten inkonstante Aberrationen in der Hälfte der Fälle ohne Beziehung zum zytologischen Typ der Erkrankung. In der Remission wurde eine Normalisierung des Chromosomenbildes beobachtet. Über die Bedeutung der Chromosomenaberration für die akute Myelose und ihre Ätiologie besteht keine Klarheit (38,39,41).

4) Virustheorie

Die Entdeckung eines Virus in malignen Lymphomen afrikanischer Kinder (Burkitt-Tumor) 1961 hat die Forschung im Hinblick auf die virale Genese von Neoplasmen und Leukämien erneut angeregt und eine große Zahl von Veröffentlichungen nach sich gezogen (42,43,44,45,46). Für viele Tierleukämien und für manche Tiertumoren ist der Beweis gelungen, daß sie durch Viren verursacht werden. Der prinzipiell gleiche Verlauf menschlicher Leukämien legt die Vermutung nahe, daß auch diese durch eine virale Infektion verursacht werden. Der Beweis hierfür ist jedoch noch nicht erbracht. Es konnte weder ein Erregernachweis geliefert werden, noch konnte ihr infektiöser Charakter demonstriert werden.

Dennoch gestattet diese Theorie, weitreichende Erklärungen zum Erscheinungsbild der Leukämien und Malignome zu geben.

Nach der Virustheorie wird das pathogene Virus auf vertikalem Weg übertragen, d.h. von Generation zu Generation vererbt, und ähnelt damit einer angeborenen Erkrankung; doch bedarf es zusätzlicher auslösender Faktoren wie ionisierende Strahlung oder Benzol - Exposition, um die Erkrankung manifest werden zu lassen.

Dieser Infektionsmodus unterscheidet sich stark vom Modus der bekannten Infektionskrankheiten. Deswegen ist es fraglich, ob Virusinfekte wie Hepatitiden u.ä. herangezogen werden können, um die virale Genese der akuten Myelose zu bekräftigen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die akute Myelose ist ein morphologisch scharf umrissenes Krankheitsbild, dessen Ätiologie und Pathogenese noch nicht geklärt ist. Durch statistische Untersuchungen von 276 Fällen akuter Myelose aus dem Krankenarchiv der medizinischen Universitätsklinik Erlangen versuchten wir, zur Klärung der Ätiologie beizutragen.

Bei der Altersverteilung fanden wir 2 Häufigkeitsgipfel. Der erste Gipfel zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr weist eine große Ähnlichkeit mit dem der Kinderkrankheiten auf und gibt dann möglicherweise einen Hinweis auf eine infektiöse Genese der akuten Myelose. Der Anstieg der Häufigkeit zum Alter hin entspricht der Altersverteilung der Karzinome.

Die jahreszeitliche Verteilung des Erkrankungsbeginns zeigte eine signifikante Häufung im Winter und in Sommer, während im Frühjahr und Herbst die Erkrankung seltener begann. Dieser Rhythmus weist auf direkte Umwelteinflüsse hin.

Der Jahresrhythmus der Sterblichkeit ergab keine Häufung in irgendeinem Monat. Die gleichmäßige Verteilung der Sterblichkeit bei der akuten Myelose über das ganze Jahr gleicht der Sterblichkeit bei anderen neoplastischen Erkrankungen.

Wir beobachteten eine mittlere Krankheitsdauer bei akuter Myelose von 8,0 Monaten. Patienten mittleren Alters hatten eine längere Krankheitsdauer als junge und alte Patienten. Neben dem Alter war für die Prognose auch die Vergrößerung von Leber, Milz oder Lymphknoten von Bedeutung. Patienten mit Vergrößerung hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 9,55 Monaten, Patienten ohne diese Vergrößerung hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 6,1 Monaten.

Wir prüften, ob bei der akuten Myelose irgendeine Blutgruppe gehäuft auftritt. Unser Ergebnis entspricht der Häufigkeitsverteilung Mitteleuropas und zeigt damit keinen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Blutgruppe und dem Auftreten der akuten Myelose.

Bei der Suche nach exponierten Berufen, fanden wir eine große Zahl von Einzelberufen. Es konnten keine Berufsschwerpunkte gefunden werden, doch ließ sich ein Fall der akuten Myelose nach jahrelanger Benzol-Exposition ermitteln.

Die Untersuchung auf Vorerkrankungen ergab ein gehäuftes Auftreten von Hepatitiden und akutem rheumatischem Fieber.

Bei dem Versuch, diese Ergebnisse den derzeitigen Theorien zur Ätiologie der akuten Myelose zuzuordnen, wiesen die meisten Faktoren auf eine exogene Genese hin. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich darin, daß sich diese Faktoren am leichtesten erfassen lassen.

Eine Zuordnung der Altersverteilung, des Jahresrhythmus der Sterblichkeit, der gehäuften Hepatitiden und Fälle akuten rheumatischen Fiebers zu ätiologischen Theorien kann nur mit großer Vorsicht getroffen werden.

Herrn Prof. Dr. Ludwig Demling danke ich für die Überlassung des Themas.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

- 1 Müller D.
Klinisch-hämatologische Befunde bei 58 Leukämien
med. Klinik 64 (1969) 13
- 2 Begemann H.
Klinische Hämatologie
Thieme (Stuttgart) 1970
- 3 Weber E.
Grundriß der biologischen Statistik
Fischer (Jena) 1961
- 4 Rasch in
Replow H. - Otte H.J.
Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie
Fischer (Stuttgart) 1968
- 5 Lee J.A.H.
Seasonal variation in leukemia incidence
Brit. med. J. 1963, II 623
- 6 Gunz F.W., Hough R.K.
Acute leukemia over the age of fifty
Blood 11 (1956) 882
- 7 Court Brown W.M. and R.Doll
Leukemia in childhood and young adult life
Brit. med. J. 1961, I 981
- 8 Engelbreth-Hohn J.
An die Jahreszeit gebundene Schwankungen im Vorkommen
akuter Leukosen
Klin. Wschr. 47 (1935) 1677
- 9 Fleischhacker H.
Präleukämische Zustände
Folia hämat. 8 (1963)
- 10 Koller S.
Zunahme der Leukämie
Münchener med. Wschr. 102 (1960) 1439
- 11 Huth E., G. Hertl und G. Landbeck
Leukämie bei Kindern
Thieme (Stuttgart) 1969
- 12 Gross R., H.K. Schulten, J. Zach
Die Leukosen der Erwachsenen
Internist 12 (1968) 476
- 13 Cooke J.V.
The occurrence of leukemia
Blood 9 (1954) 430

- 14 Rastetter J., H. Begemann
Klinik, Einteilung und Pathogenese der akuten Leukämien
med. Klinik 64 (1969) 1
- 15 Pauly W.
Beobachtungen an 130 unreifzelligen Leukämien
med. Welt 28 (1966) 1507
- 16 Lambin L. und M. J. Gefard
Variations de fréquence saisonnière de la leucémie aiguë
Sang 8 (1934) 730
- 17 Hartwich G., H. Schlabeck
Lymphogranulomatose
Dtsch. med. Wschr. 26 (1970) 1387
- 18 Hardisty R.M., M.M. Till
Acute leukämia 1959-1964
Arch. dis. childh. 43 (1968) 107
- 19 Begemann H.
Zur Pathogenese der Leukämien und Lymphome
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 1755
- 20 Wintrobe M.M.
Clinical hematology
Lea & Febiger (Philadelphia) 1961
- 21 Ambs E.
Leukämie-Probleme
Med. Welt 17 (1966) 411
- 22 Boggs D.R. und W.M. Wintrobe et al.
The acute Leukemias
Medicine (Baltimore) 41 (1962) 163
- 23 Oehmisch W.
Der Jahresrhythmus der Sterblichkeit nach Altersklassen
und Jahreszeit
Dtsch. Gesundheitswesen 22 (1969) 1046
- 24 Abbatt J.D., A.M. Lea
Leukemogens
Lancet 1958, II 880
- 25 Vigliani E.C. und G. Saiti
Benzene and leukemia
New Engl. J. med. 271 (1964) 823
- 26 Gunz F.W.
Incidence of some aetiological factors in human Leukemia
Brit. med. J. 1961, I 326
- 27 Neumann G.
Die Epidemiologie der Leukämie
Internist 12 (1968) 470

- 28 Court Brown W.M.,J.D.Abbatt
The incidence of Leukemia in ankylosing spondylitis
treated with x-rays
Lancet 1955 I 1283
- 29 Miller R.W.
Radiation,chromosomes and viruses in the etiology of
Leukemia
Nur Engl. J. med. 271 (1964) 30
- 30 Murray R.,P.Heckel,L.H.Hanpelmann
Leukemia in children exposed to ionizing radiation
New Engl. I. med 261 (1959) 585
- 31 Heyssel R. et.al.
Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors
Blood 15 (1960) 313
- 32 Lilienfeld A.M.
Epidemiological studies of the myelogenetic effects
of radiation
Yale J. Biol. Med. 39 (1966) 143
- 33 Mac Mahon B.
Prenatal x-ray exposure and childhood cancer
New Engl. J. med. 270 (1964) 1082
- 34 Steward A.,J.Webb,et al.
Malignant disease in childhood and diagnostik irradiation in utero
Lancet 1956 II 447
- 35 Anderson R.C.
Familial Leukemia
Amer. J. Dis. Child 81 (1951) 313
- 36 Law L.W.
Etiology of Leukemias
Bull. WW. Hlth. Org. 26 (1962) 607
- 37 Krivit W.,R.A.Good
Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia
J. Pediat. 65 (1964) 332
- 38 Baikie A.G.,W.M.Court Brown,P.A.Jakobs,J.S.Milne
Chromosomal studies in human Leukemia
Lancet 1959 II 425
- 39 Kiossoglou K.A. et al.
Chromosomal aberrations in acute Leukemia
Blood 26 (1965) 610
- 40 Lee J.A.
Acute myeloid Leukemia in adolescent
Brit. med. J. 1961 I 988

- 41 Reisman L.E. et al.
Chromosome studies in Leukemia
New Engl. J. med. 270 (1964) 591
- 42 Gross L.
Viral etiology
Blood 25 (1965) 377
- 43 Thorell B.
The viral theory of human Leukemia
Acta haemat. 36(1966) 174
- 44 Epstein M.A.
Virus in Burkitt's Tumour, in: Treatment of Burkitt's
Tumour
Springer (Berlin) 1967
- 45 Bernhard W.
Über die Wahrscheinlichkeit einer Virusaetiologie mensch-
licher Krebse und Leukämien
Schweizer med. Wschr. 100 (1970) 1045
- 46 Haas R. und G.Maas
Virus und Tumoren
in (4)

Lebenslauf des Wolf-Rüdiger Weise

Am 3. Oktober 1943 in Görlitz als 4. Kind des Regierungsrates Wilhelm Weise und seiner Frau Margarete, geborene Arlt, geboren, war es meinen Angehörigen und mir nicht lange vergönnt, in Schlesien zu bleiben. Der Vater fiel gegen Ende des Krieges an der Ostfront, die Mutter wurde mit den 4 Kindern im Februar 1945 nach Oberfranken evakuiert. Hier wurde ich 1949 eingeschult, besuchte ab 1954 das Real-Gymnasium in Erlangen und wurde nach abgelegtem Abitur 1963 zum Wehrdienst bei der Marine eingezogen.

Ich begann das Studium der Medizin im Herbst 1964 in Erlangen und beendete es hier im Februar 1971 nach 12 Semestern mit dem medizinischen Staatsexamen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
